Aus dem pharmakologischen
und medizinisch-chemischen Institute der Universität Bern.
Direktor Prof. Dr. **Emil Bürgi.**

Ueber Triphenylarsin,

Triphenylmonomethylarsoniumjodid

und seine

pharmakologische Wirkung.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

Dekan Prof. Dr. **Gerhardt.** Referent Prof. Dr. **Jaquet.**

Vorgelegt von **W. Aw. Chatschatrianz**

aus **Schuscha** (Russ.-Armenien).

BASEL
Buchdruckerei Brin & Cie., Spalenvorstadt 9.
1910.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/uebertriphenylar0000wawc

MEINER LIEBEN MUTTER

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET!

Bürgi[1]) hat im Jahre 1906 die Untersuchung der Arsoniumbasen, die vor ihm durch Rabuteau[2]),[3]),[4]) in ihrer pharmakologischen Wirkung studiert worden waren, wieder aufgenommen. Bürgi arbeitete mit Tetramethylarsoniumjodide.

Im Jahre 1909 hat dann Frl. *S. Gornaja*[5]) die entsprechende Aethylverbindung dargestellt und untersucht.

Die Darstellung beider Verbindungen geschah nach dem alten Verfahren von Cahours und Riche, das in Kürze gesagt darin besteht, dass metallisches Arsen und Methyl- bezw. Aethyljodid in einem zugeschmolzenen Glasrohre 2 mal 24 Stunden auf circa 200° C. erhitzt werden. Die Ausbeute war auf diese Weise eine reichliche, bei der Arbeit von Frl. Gornaja sogar eine so ziemlich den theoretischen Berechnungen entsprechende. Die Substanzen waren jedesmal vor ihrer pharmakologischen Verwendung chemisch genau identifiziert worden und zwar durch die Jodbestimmung, da die Arsenbestimmung nur unvollständig gelang. Bei der pharmakologischen Untersuchung der Substanz handelte es sich in erster Linie um die Feststellung der sogenannten Curarewirkung. Die Lähmung der motorischen Nervenendigungen durch Ammonium-Phosphonium- und Arsoniumbasen schien durch die Arbeiten verschiedener Autoren festgestellt; so

---

[1]) Bürgi: Ueber Tetramethylarsoniumjodid und seine pharmakologische Wirkung. Archiv für exp. Pathol. u. Pharmak. 1906. 56.

[2]) Rabuteau: Effets et mode d'élimination de l'iodure de methyltriéthyl-stibonium et classification de ces corps parmi les agents curariques. Comptes rendus des scéances etc. 1882.

[3]) Derselbe: Effets et mode d'élimination d'iodure de tétréthylarsonium et des iodures doubles de tétréthylarsonium de zinc et de cadmium.

[4]) Derselbe: Eléments de toxicologie II. édition.

[5]) S. Gornaja: Ueber das Tetramethylarsoniumjodid und seine pharmakologische Wirkung. Archiv für exp. Pathol. u. Pharmakol. 61. 76.

fanden *Hildebrand*[1]), *Santesson* und *Koraen*[2]). ferner *Lindemann*[3]) die typische Curarewirkung bei Ammonium- und Phosphoniumbasen, *Rabuteau*[4]) das gleiche bei den von ihm untersuchten Arsoniumverbindungen. Dabei hatte schon Hildebrand beobachtet, dass eine Betrachtung der homologen Reihen eine mit steigendem Atomgewicht zunehmende Verminderung der Giftwirkung ergibt und vor ihm konstatierte Loos[5]) unter anderem, dass Aethylstrychninsulfat schwächer wirkt, als die entsprechende Methylverbindung. Das gleiche fand derselbe Forscher auch bei den analogen Nicotinverbindungen. Die anderen interessanten Beobachtungen von Hildebrand, die in der Hauptsache ergaben, dass die Intensität der Wirkung bei den Ammoniumbasen von der Konstitution des zu grunde liegenden Alkaloides einerseits und derjenigen des an den tertiären Stickstoff herantretenden Atomkomplexes andererseits abhängig ist, haben für unsere Arbeit keine weitere Bedeutung und brauchen daher hier nicht genau besprochen zu werden.

Bürgi hatte gefunden, dass das Tetramethylarsoniumjodid sowohl zentrallähmende als curareartige Eigenschaften besitzt und auf das Herz des Frosches und des Kaninchens nicht einwirkt.

Die Curarewirkung war allerdings nur beim Frosche und auch bei diesem Tier mit einiger Mühe nachweisbar. An tracheotomierten Kaninchen, die lange Zeit beobachtet wurden, war dagegen keine Curarewirkung durch diese Substanz zu erzielen. Ausserdem untersuchte Bürgi die eventuelle Zerlegung dieser Arsoniumbase im Organismus ähnlich, wie das *Heffter*[6]) für die Kakodylsäure getan hatte. Er fand, dass das Tetramethylarsoniumjodid im Organismus nur wenig gespalten wird, zum grössten Teil unverändert in den Urin übergeht, und demgemäss auch

---

[1]) Hildebrand: Zur Pharmakologie der Ammoniumbasen. Archiv für exp. Pathol. und Pharmak. Bd. 53, S. 76.

[2]) Santesson und Koraen: Skand. archiv. für Physiologie. S. 201.

[3]) Lindemann: Zur Toxikologie der organ. Phosphorverbindungen. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 41, S. 191.

[4]) Rabuteau a. a. o.

[5]) Loos: Ueber die pharmak. Gruppe des Curarons. Inauguraldissertation, Giessen 1870.

[6]) Heffter: Das Verhalten der Kakodylsäure im Organismus. Archiv für exp. Pathol. u. Pharm. 46, 230.

keine Arsenwirkung hat. Frl. Gornaja hat die entsprechenden Aethylverbindungen ebenfalls pharmakologisch untersucht und kam im ganzen zu ähnlichen Ergebnissen, doch hatte die zentrallähmende Wirkung mit dem Atomgewicht zu- und die Curarewirkung abgenommen. Eine Abspaltung von Arsen im Organismus konnte überhaupt nicht nachgewiesen werden. Es entstand nun die Frage, ob eventuell bei der Sättigung der Stickstoff-Affinitäten mit noch längeren Kohlenstoff-Ketten die Curarewirkung weiter ab- und die zentrale Wirkung zunehmen werde. Es war aus rein chemischen Gründen schwer hierzu Substanzen zu verwenden, welche den bisher untersuchten Methyl- und Aethylverbindungen nahe standen. Ich untersuchte daher in erster Linie das später genauer zu beschreibende Triphenylmonomethylarsoniumjodid. Gleichzeitig untersuchte ich allerdings auch die Muttersubstanz dieser Verbindung das Triphenylarsin. Ich lasse hier in erster Linie eine genauere Beschreibung der Darstellung dieser Substanzen folgen.

Darstellung des Triphenylarsins $As \begin{matrix} C_6H_5 \\ C_6H_5 \\ C_6H_5 \end{matrix}$ Ich stellte die Verbindung her, nach dem Verfahren von *Ludwig,* welches *Michaelis* in seiner Arbeit über aromatische Arsenverbindungen[1]) als besonders zweckmässig anführte: Zu 80 gr in feine Scheiben zerschnittenen Natriums, die mit 400 ccm wasserfreiem Aether übergossen sind und sich an einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben befinden, gibt man ein Gemisch von 55 gr Arsentrichlorid und 140 gr Brombenzol und bringt dann den Kolben in eine Kältemischung. Innerhalb der ersten 2 Stunden ist es gut, das Gemisch öfters durchzuschütteln, dann überlässt man das Ganze 12 Stunden lang sich selbst. Nach dem Abdestillieren des Aethers hinterbleibt ein gelbes Oel, das beim Abkühlen entweder sogleich oder doch beim Reiben mit einem Glasstab erstarrt. Das so erhaltene Arsin wurde durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt und zeigte den richtigen Schmelzpunkt von 60°.

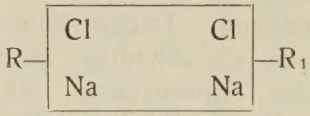
Darstellung des Triphenylmonomethylarsoniumjodids.

Ich arbeitete nach der Vorschrift von *Michaelis*[2]): Triphenylarsin wurde mit einem Ueberschuss von Jodmethyl (gleiche

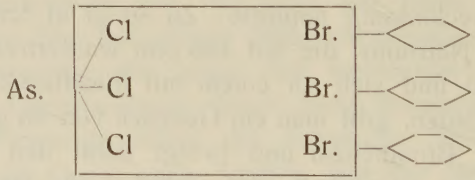
[1]) Annalen der Chemie. Bd. 321, S. 166.
[2]) Annalen der Chemie. Bd. 321, S. 166.

Mengen) einige Stunden lang am Rückflusskühler auf dem Wasserbade erwärmt. Das erhaltene Reaktionsprodukt wurde mit Aether gewaschen, und hierauf aus viel heissem Wasser umkrystallisiert. Es zeigte den richtigen Schmelzpunkt von 176°.

Michaelis beschreibt in den Annalen der Chemie[1]) die Darstellung des Triphenylarsins. Die Darstellungsmethode beruht auf der bekannten Würgschen Reaktion, welche darin besteht, dass aus 2 halogenhaltigen Verbindungen das Halogen, mittelst metallischen Natriums herausgenommen wird, nach folgendem Schema:

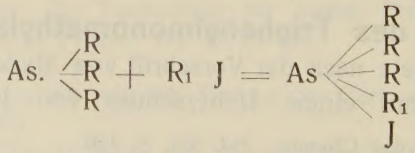


R. und R_1 bedeuten beliebige Radicale. Lässt man also in analoger Weise auf ein Gemisch von Arsentrichlorid und Brombenzol in absolut aetherischer Lösung metallisches Natrium einwirken, so verläuft die Reaktion nach folgender Gleichung:



Und wir gelangen auf diesem Wege zum p. Triphenylarsin.

Michaelis hat weiter gezeigt, dass die Verbindungen von diesem Typus als tertiäre Arsine im Stande sind, unter geeigneten Versuchsbedingungen Halogenalkyl zu addieren und dabei in Arsoniumverbindungen überzugehen.



[1]) Annalen der Chemie. Bd. 321. S. 166.

Die Reaktion verläuft in der Art, dass das 3-wertige Arsen 5-wertig wird, worauf hier das Halogen an eine, das Alkyl an die zweite Valenz herantritt.

So ist z. B. das Triphenylarsin imstande Jodmethyl zu addieren und in das Triphenylmonomethylarsoniumjodid überzugehen. Die Verbindungen wurden genau nach dem geschilderten Verfahren dargestellt, die Arsoniumbase durch Bestimmung des Jodes identificiert und erst dann mit den Substanzen pharmakologische Untersuchungen vorgenommen.

A. Versuche mit Triphenylarsin.

Ich habe in erster Linie einige Vorversuche mit dem zuerst dargestellten Triphenylarsin gemacht. Eine curareartige Wirkung war allerdings hier nicht zu erwarten. Sie hätte dem Aufbau der Substanz in keiner Weise entsprochen, dagegen konnte die Wirkung im allgemeinen und speziell die eventuelle Arsenwirkung interessieren, die durch Abspaltung des Arsens im Organismus zu stande kommen konnte.

Ich erinnere hier in erster Linie an die von Schulz[1]) und von Heffter[2]) gemachten Untersuchungen über die Kakodylsäure. Schulz hatte bewiesen, dass diese Verbindung die gleichen Symptome und pathologischen Veränderungen hervorruft, wie der Arsenik nur in geringerem Grade. Heffter hat dann gezeigt, dass ein kleiner Teil der Kakodylsäure im Organismus wirklich zersetzt wird.

Beide Arbeiten ergänzen sich also gegenseitig auf das beste. *Schulz* fand, dass mit Kakodylsäure vergiftete Kaninchen unter den Erscheinungen der Unruhe und zunehmenden Schwäche allmälich zugrunde gehen. Die Atmung ist im Anfang ausserordentlich beschleunigt, und es treten flüssige Stühle auf. Die Tiere gingen im allgemeinen schnell zugrunde. (Bei der Sektion fanden

[1]) Schulz Hugo: Untersuchungen über Arsenverbindungen. Archiv für exp. Pathol. u. Pharmakol. XI, 131.

[2]) Heffter: a. a. o.

sich hauptsächlich starke Veränderungen der Magenschleimhaut bestehend in Entzündungen. Der gleiche Autor hat auch über die Mono- und Diphenylarsensäure gearbeitet. Die Diphenylarsensäure oder Phenylkakodylsäure hat die Formel $\begin{matrix} C_6 H_5 \\ C_6 H_5 \end{matrix}$ As OOH. Schulz untersuchte sowohl die durch die Injektion dieser Substanz bei einem Kaninchen hervorgerufenen Symptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen, als auch die Ausscheidung des Arsens durch den Urin. Er injicierte einem Kaninchen um 3 Uhr nachmittags 0,05 gr in 2 Portionen; um 4 und 5 Uhr wurden die Injektionen in gleicher Dosis wiederholt; um 6 Uhr noch einmal; nachdem sich das Tier bis dahin normal befunden hatte. Die gesamte Dosis betrug 0,2 gr. Am nächsten Morgen war das Tier tot. Die Sektion ergab Ekchymosen im Endokard, Injektion der Zentren der Leberacini. Injektion und Ekchymosierung der Magenschleimhaut. Blutreichtum sämtlicher Abdominalorganen, geringgradige Trübung des Epithels der Harnkanälchen.

Ein zweites Tier, das 0,1 gr dieser Substanz erhalten hatte, und zwar in stündlichen Einzeldosen von 0,025 gr, erhielt eine halbe Stunde nach der letzten Injektion heftige klonische und tonische Krämpfe mit äusserst verlangsamter Respiration. Unter diesen Erscheinungen starb es allmählich (auch wieder während der Nacht). Die pathologisch-anatomischen Veränderungen waren wiederum dieselben, der Urin war in beiden Fällen arsenhaltig.

Bei den pharmakologischen Untersuchungen der Monophenylarsensäure $C_6 H_5 As O (OH)^2$ traten die Vergiftungserscheinungen bedeutend langsamer auf, waren aber, soweit sich das aus dem einen nicht vollständig beobachteten Versuch ableiten lässt, prinzipiell nicht verschieden. Bei der Sektion zeigten sich die Erscheinungen der chronischen Arsenvergiftung etwas ausgeprägter, die Verfettungen von Leber und Niere, waren deutlicher, die Ekchymosen am Peri- und Endokard zahlreicher. Die Magenschleimhaut zeigte namentlich nach dem Pylorus hin zahlreiche dunkelbraunrote Flecke mit unregelmässigen Rändern. Die Darmgefässe waren stark gefüllt, die Darmschleimhaut mit zahlreichen roten Pünktchen bedeckt. Ich lasse nun zuerst die mit Triphenylarsen vorgenommenen Versuche folgen.

Pharmakologische Versuche mit Triphenylarsin.

Versuch I.

Ein mittelgrosses Kaninchen erhält am 18., 19. und 20. Februar je 0,1 Gramm Triphenylarsin subkutan. Am 20. trat Durchfall auf, am 21. wurde 0,2 injiciert. Das Kaninchen hat keinen Durchfall mehr. Am 22. Injektion von 0,4 gr, am 23. ebenfalls. Das Tier war an diesen 2 Tagen scheinbar ganz gesund. Am 24. dagegen scheint es krank, es ist stark abgemagert, frisst nicht und zittert. Der Stuhl ist normal. Am 25. Injektion von 1,0 gr. Das Tier scheint abends sehr schwach, zittert, frisst nicht viel, stirbt in der Nacht vom 25. auf den 26.

Sektion: Lungen stark pigmentiert. Magen und Darm unverändert. Leber: Stadium der trüben Schwellung; die Niere zeigt ebenfalls Verfettung. Sonst nichts besonderes. In dem während der ganzen Untersuchungszeit gesammelten Urin, starker Arsengehalt. Auch der Kot war arsenhaltig.

Versuch II.

Einem 2145 Gramm schweren Kaninchen wurden am 15. Februar 5 Uhr nachmittags 0,8 gr der Substanz subcutan injiciert. Tags darauf scheint das Kaninchen normal, frisst. Nach weiteren 24 Stunden trat der Tod ein uud zwar infolge einer interkurrenten Lungenentzündung. Bei der Sektion zeigten sich der Dünn- und der Dickdarm sehr stark injiciert, sonst war nichts besonderes zu bemerken. Der Urin enthielt grössere Mengen Arsen.

Aus diesen zwei Versuchen, die uns nur eine flüchtige Orientierung gestatten sollten, geht jedenfalls hervor, dass dem Triphenylarsin bei Kaninchen wahrscheinlich nur Wirkungen zukommen, die zu der Spaltung der Substanz im Organismus in direkten Beziehungen stehen, also eigentlich Arsenwirkungen sind. Wir vermissten allerdings im Versuche I die pathologisch-anatomischen Magen-Darmveränderungen. Dagegen war wenigstens während des Versuches vorübergehend Durchfall aufgetreten. Akut tödlich wirkte nicht einmal die Menge von 1,0 gr.

Die von Schulz untersuchten Arsensäuren hatten in bedeutend kleineren Dosen akut tödlich gewirkt. Uebrigens auch das auf dem pharmakologischen Institute Berns von Frl. *Eisenberg* untersuchten Tritolylarsin, das schon in Dosen von 0,2 gr, in relativ kurzer Zeit zum Tode führte.

Wir haben daher die Untersuchung dieser Substanz nicht weiter fortgesetzt, und wollen nun gleich zu den mit der entsprechenden Arsoniumbase vorgenommenen Versuchen übergehen.

Pharmakologische Untersuchung des Triphenylmonomethylarsoniumjodids.

Versuch III.

Ein 52 Gramm schwerer Frosch erhielt 2 Uhr 10 0,01 gr der Substanz in den Brustlymphsack injiciert. 10 Minuten nach der Injektion springt er aufgeregt herum, reagiert lebhaft auf Kneifen. 20 Minuten nachher derselbe Zustand. Nach weiteren $^3/_4$ Stunden scheint das Tier ganz normal.

Versuch IV.

Ein 62 Gramm schwerer Frosch erhält um 10 Uhr vormittags 0,025 gr der Substanz in den Brustlymphsack. Bis 10 Uhr 25 keine Veränderungen. Um 10 Uhr 30 bewegt sich das Tier spontan gar nicht mehr, auf Kneifen kaum, nimmt aber die Rückenlage nicht an. 10 Uhr 46 fast vollständige motorische Lähmung. Rückenlage wird angenommen, auf Kneifen geringe Reaktion. Bis 11 Uhr Zustand unverändert. 11 Uhr 10 hat sich der Frosch etwas erholt, dreht sich in Bauchlage. In weiteren 30 Minuten werden die Reflexe allmählich kräftiger, das Tier bewegt sich auf Reize und spontan, und scheint 1 Uhr 30 Minuten wieder ganz normal. Der Frosch erholt sich dauernd.

Versuch V.

Ein 62 Gramm schwerer Frosch erhielt um 11 Uhr

5 Minuten 0,05 gr der Substanz subcutan. Verlauf erst ähnlich wie in Versuch IV. Rückenlage wird 11 Uhr 37 angenommen. 1 Uhr 35 immer noch starke Lähmung. Reaktion nur auf starke Reize, und auch dann gering. 2 Uhr 35 gar keine Reaktion mehr. 5 Uhr nachmittags immer noch derselbe Zustand. Am nächsten Morgen um 9 Uhr wird das Herz bei dem vollständig regungslosem Tiere freigelegt. Es schlägt nicht mehr.

Versuch VI.

Kontrollversuch. Dieselbe Dosis, annähernd dieselben Erscheinungen.

Diese Versuche (Versuch III bis und mit VI) sollten uns über die Allgemeinwirkungen des Triphenylmonomethylarsoniumjodids beim Frosche einigermassen orientieren. Sie zeigten in der Hauptsache eine totale motorische Lähmung, deren Ursache noch festzustellen war. Es war daher notwendig, in erster Linie die eventuell vorhandene, ja der Konstitution dieser Verbindung nach zu erwartende Curarewirkung zu untersuchen.

Versuch VII.

Einem 70 Gramm schweren Frosch werden die beiden N. ischiadici freigelegt, das eine Bein am Oberschenkel mit Ausschluss des Nerven total unterbunden, nachdem die grossen Gefässe für sich unterbunden worden waren. Hierauf werden die beiden N. ischiad. durchschnitten und (10 Uhr 40) 0,005 gr der Substanz injiciert. 11 Uhr 45 ist das Tier total gelähmt, auf der nicht unterbundenen Seite wird vom Nerven aus mit schwächeren faradischen Strömen Muskelzuckung ausgelöst als auf der unterbundenen Seite. Auf der unterbundenen Seite ist die Wirkung vom Nerven aus bedeutend schwächer als vom Muskel aus, mehr als auf der freien Seite. Dieser Befund konnte Stunden lang in der gleichen Weise erhoben werden. Die Substanz hat also keine Curarewirkung.

Versuch VIII.

Derselbe Versuch mit 0,004 der Substanz. Dasselbe Resultat. Da also die Substanz keine Curarewirkung

zuzukommen scheint, habe ich in Analogie mit den Versuchen von Bürgi und Gornaja zunächst die Wirkung des Triphenylmonomethylarsoniumjodids auf das Rückenmark resp. die Zentralwirkung festzustellen gesucht.

Versuch IX.

Verschiedenen Fröschen wurde das Rückenmark dicht unter der Medulla Oblongata durchgeschnitten. Sie wurden 2 Tage liegen gelassen, bis sie sich etwas erholt hatten, dann wurde das Os coccygeum abgetrennt und die Aorta abdominalis oberhalb der Bifurcationsstelle unterbunden. Hierauf wurden die Tiere am Unterkiefer frei aufgehängt, die Zehen des einen Beines von Zeit zu Zeit in 10% Schwefelsäure getaucht und dann die Zeit, die bis zum Auftreten von Muskelzuckungen verstrich, gemessen.

Die Reaktionszeit war anfänglich unmessbar kurz. Nach Injektion der Substanz (0,004 gr) ward sie rasch bedeutend länger und nach zirka einer Stunde reagieren die Frösche nicht mehr. (Versuch an 3 Tieren). Die zentrallähmenden Eigenschaften der Substanz sind damit erwiesen.

Wir können daher im allgemeinen sagen, dass das Triphenylmonomethylarsoniumjodid motorische Lähmungen hervorruft — nicht durch curareartige Wirkungen, sondern infolge seiner zentral lähmenden Eigenschaften.

Wirkung auf das Herz.

Sowohl das Tetramethyl- wie das Tetraäthylarsoniumjodid hatten keine wesentlichen Herzwirkungen gezeigt. Es schien interessant die Ab- oder die Anwesenheit dieser Wirkung auch an der von uns untersuchten Substanz nachzuprüfen.

Versuch X.

Um 3 Uhr 15 wurden dem Frosch 0,005 der Substanz injiciert, gleich nachher wurde er gefenstert und der Herzschlag beobachtet (in einer Minute).

3	Uhr	35	Herzschlag	36	5	Uhr 5	Herzschlag 16
3	„	38	„	26	5	„ 10	„ 19
3	„	45	„	16	5	„ 15	„ 20
3	„	50	„	17	5	„ 20	„ 17
3	„	55	„	26	5	„ 25	„ 14
4	„	—	„	28	5	„ 30	„ 9
4	„	05	„	28	5	„ 35	„ 22
4	„	10	„	30	5	„ 40	„ 8
4	„	15	„	25	5	„ 45	„ 9
4	„	20	„	15	5	„ 50	„ 10
4	„	25	„	18	5	„ 55	„ 10
4	„	30	„	19	6	„ —	„ 9
4	„	35	„	21	6	„ 5	„ 16
4	„	40	„	18	6	„ 10	„ 9
4	„	45	„	20	6	„ 35	„ 9
4	„	50	„	19	6	„ 55	„ 8
4	„	55	„	19	7	„ 15	„ 8
5	„	—	„	18	7	„ 30	„ 7

Am nächsten Morgen stand das Herz still.

Parallelversuch zu Versuch X.

Versuch XI.

Ein grosser gefensterter Frosch (70) erhält um 10 Uhr 55 Min. 0,005 Triphenylmonomethylarsoniumjodid subcutan.

11	Uhr	10	Herzschlag	39	12	Uhr 10	Herzschlag 26
11	„	15	„	38	12	„ 15	„ 29
11	„	20	„	36	12	„ 20	„ 20
11	„	25	„	30	12	„ 25	„ 17
11	„	30	„	20	12	„ 30	„ 17
11	„	35	„	17	12	„ 35	„ 18
11	„	40	„	20	12	„ 45	„ 18
11	„	45	„	19	12	„ 50	„ 17
11	„	50	„	21	12	„ 55	„ 17
11	„	55	„	25	2	„ —	„ 16
12	„	—	„	22	2	„ 5	„ 19
12	„	5	„	25	2	„ 10	„ 20

2	Uhr	15	Herzschlag 16	3	Uhr	20	Herzschlag 15
2	„	20	„ 16	3	„	30	„ 14
2	„	25	„ 19	3	„	40	„ 13
2	„	35	„ 20	3	„	45	„ 9
2	„	40	„ 21	4	„	—	„ 9
2	„	45	„ 16	4	„	50	„ 8
2	„	50	„ 18	4	„	55	„ 7
2	„	55	„ 16	5	„	—	„ 7
3	„	5	„ 19	5	„	15	„ 4
3	„	10	„ 20	5	„	25	„ 3
3	„	15	„ 18	5	„	30	Kein Schlag mehr.

Versuch XII.

Analog Versuch XI mit dem gleichen Resultate. Diesen Versuchen nach hat das Triphenylmonomethylarsoniumjodid ausgesprochen lähmende Wirkungen auf das Froschherz. Soweit meine Versuche an Fröschen. Ich habe ausserdem noch einige Kaninchenversuche mit der Substanz vorgenommen. Die Curarewirkung prüpfte ich bei diesen Tieren nicht. Sie lässt sich im allgemeinen entschieden besser an Fröschen demonstrieren als an Kaninchen, war aber auch bei Fröschen nicht vorhanden. Ich erinnere daran, dass Bürgi, der für das Tetramethylarsoniumjodid an Fröschen eine sichere Curarewirkung nachweisen konnte, bei Kaninchen, die Stunden lang unter künstlicher Atmung standen, eine solche Wirkung nicht fand.

Versuch XIII.

Ein 1920 Gramm schweres Kaninchen erhält 11 Uhr 5 morgens 0,05 Gramm der Substanz subcutan. Herzschlag 144, Atmung 80. Um 11 Uhr 25 keine besonderen Symptome. Herzschlag und Atmung gleich. Um 11 Uhr 50 Herzschlag 150, Atmung unzählbar rasch. Das Tier scheint ängstlich, zittert etwas und scheint schwach zu sein. Um 12 Uhr frisst das Kaninchen, ist lebhaft. Nachmittags ist es wieder ganz gesund.

Versuch XIV.

Ein 1740 Gramm schweres Kaninchen erhält 3 Uhr 20

nachmittags 0,025 Gramm subcutan. Herzschlag 150. 4 Uhr 20 Minuten fühlen sich die Ohren etwas warm an, sonst nichts besonderes. Ebenso bemerkt man im Laufe des ganzen nachmittags nichts besonderes an dem Tier, und am nächsten Tage ist es ganz normal.

Versuch XV.

Ein 1600 Gramm schweres Kaninchen erhält um 10 Uhr 15 vormittags 0,03 Gramm der Substanz. Um 10 Uhr 45 Min. scheint das Tier etwas schläfrig, Herzschlag und Atmung nichts besonderes. Um 11 Uhr ist die Atmung entschieden etwas mühsam, 148 in der Minute. Das Tier zeigt geringes Zittern. Die Reflexe sind normal, deutlich narkotische Erscheinungen sind nicht vorhanden. Das Tier erholt sich von da an allmählich vollständig, ist abends gesund und frisst.

Versuch XVI.

Ein mittelgrosses Kaninchen (1700 Gramm) erhält 3 Uhr 15 Min. 0,04 Gramm der Substanz subcutan. Atmung 90, Herzschlag 160. Auch hier war ausser einem vorübergehendem Schwächezustand nichts besonderes zu bemerken. Ebensowenig fand ich in den Versuchen XVII und XVIII, in welchen bei Tieren mit ungefähr dem gleichen Gewicht 0,05 gr bezw. 0,15 gr injiciert worden waren, etwas besonderes.

Versuch XIX.

Einem 2060 Gramm schweren Kaninchen wurden 9 Uhr 42 0,25 Gramm der Substanz injiciert. Atmung 80, Herzschlag 180. 10 Uhr 5 scheint das Tier etwas schwach, legt sich eine Zeit lang auf die Seite. 10 Uhr 15 Atmung 48, Herzschlag 180, Zustand der gleiche. 10 Uhr 30 Atmung 78, unregelmässig, Herzschlag 164. 10 Uhr 45 liegt das Kaninchen auf der Seite, erholt sich mühsam und macht auf starke Reize einige unvollkommene Gehversuche. 11 Uhr ist die Atmung immer noch unregelmässig 160. Die Schwäche nimmt andauernd zu. Die Atmung beträgt um 11 Uhr 20 42 in der Minute, der Herzschlag 180

(unverändert). 11 Uhr 50 beträgt der Herzschlag 172, das Kaninchen macht keine spontane Bewegungen, bewegt sich aber auf Reize. Die Hinterhand schien gelähmt. 12 Uhr 20 liegt das Tier unbeweglich da, Herzschlag 168, Atmung 44. Nachmittags 2 Uhr liegt das Kaninchen auf dem Bauch, macht hie und da unkoordinierte Bewegungen, Herzschlag 160, Atmung unregelmässig 50. Leichtes Zittern. Abends hat sich das Tier etwas erholt, am nächsten Morgen bewegt es sich spontan nnd lässt sich nicht mehr auf die Seite legen. Es lebte noch 5 Tage und starb in der Nacht vom 5. auf den 6. Tag. Die Fäces waren während der ganzen Zeit normal. Die genau vorgenommene Sektion hatte nichts besonders ergeben.

Versuch XX.

Ein 1620 Gramm schweres Kaninchen erhält 4 Uhr 50 0,4 der Substanz subkutan. Atmung 120. Herzschlag 168. 5 Uhr 5 geringes Zittern, das Tier legt sich auf die Seite, die Ohren sind warm anzufühlen. 5 Uhr 15 liegt es immer noch so da. Reflexe sind erhalten, auf Reize bewegt sich das Tier mühsam. Herzschlag 108, Atmung langsam, sehr unregelmässig. 5 Uhr 45 grobes Zittern, sonst ist der Zustand unverändert. 6 Uhr treten Krämpfe auf. Das Tier stirbt.

Versuch XXI.

Parallelversuch zu Versuch XX. Gleiche Erscheinungen. Schliesslich habe ich noch vermittelst eines Kymographionversuchs die Wirkung des Triphenylmonomethylarsoniumjodids auf den Blutdruck beim Kaninchen untersucht.

Versuch XXII.

Einem 1950 Gramm schwerem Kaninchen wurde nach Einleitung von künstlicher Atmung die Substanz in die Vena jugularis injicirt. Der Blutdruck wurde während der Beobachtungszeit von $2^1/_2$ Stunden nicht beeinflusst.

Bei einer zusammenfassenden Beobachtung der Resultate fällt vor allem die Abwesenheit jeder Curarewirkung an dem

Triphenylmonomethylarsoniumjodide auf. Es war interessant, dass die entsprechende Tolylverbindung die durch Frl. Eisenberg untersucht wurde, ebenfalls keine Curarewirkung zeigte. Schon aus den von *Hildebrand*, *Santesson* und *Koraen* und anderen gemachten Erfahrungen geht hervor, dass allerdings der Ammonium- resp. Phosphonium- oder Arsoniumcharakter einer Verbindung notwendig ist, damit sie Curareeigenschaften erhält, dass aber nicht alle Verbindungen von diesem Aufbau curareartig wirken.

Bei der von mir untersuchten Verbindung lässt sich auch denken, dass im Organimus rasch eine weitgehende Spaltung zustande kommen könne, die der Verbindung den Arsoniumcharakter raubt.

Jedenfalls kann diese Abwesenheit der Curareeigenschaften entschiedenes Interesse beanspruchen. Sie beweist uns in Verbindung mit den anderen Erfahrungen, die auf dem pharmakologischen Institute Berns gemacht worden sind, dass den Arsoniumverbindungen doch nicht auch nur eine annähernd gleich starke Curarewirkung zukommt, wie den Phosphonium- und Ammoniumbasen. Schon bei dem von Gornaja untersuchten Tetraaethylarsoniumjodid hatte die Wirkung vollständig versagt, und auch Bürgi hatte mit der zuerst untersuchten entsprechenden Methylverbindung keine sehr ausgesprochene Curarewirkung erzielen können.

Eine getrennte Bestimmung von organischen und anorganischen Arsen im Urin nach Einfuhr des Triphenylmonomethylarsoniumjodids schien aussichtslos und wurde daher unterlassen. Die Substanz ist in Oel löslich, nahezu wasserunlöslich und kann daher im Urin nicht wohl als solche erscheinen. Es war daher nicht daran zu denken, sie aus dem Urin rein darzustellen, wie das mit dem Tetramethylarsoniumjodid und mit der entsprechenden Aethylverbindung möglich gewesen war. Im übrigen ist eine genaue Trennung von organisch gebundenem und anorganischem Arsen im Urin nicht möglich. Die Arbeit von Salcowsky[1]) beweist das für den Stand der gegenwärtigen Analysen in genügendem Masse.

[1]) Salkowsky: Ueber d. Nachweis des Arsens im Urin. Zeitschrift für Phys. Chemie 56, 95.

Das Triphenylmonomethylarsoniumjodid hatte bei Fröschen ausgesprochen zentrallähmende und Herzmuskellähmende Eigenschaft. Beim Kaninchen waren diese Erscheinungen nur wenig ausgesprochen. Der Kymographionversuch ergab ein negatives Resultat. Die Substanz wirkt erst nach vielen Stunden eventl. Tagen und die Erscheinungen entsprechen dann im allgemeinen denjenigen einer geringgradigen subacuten Arsenvergiftung, offenbar der allmählichen Spaltung im Organismus entsprechend.

Wie weit die Abwesenheit einer Curarewirkung ebenfalls mit der langsamen Zerstörung der Substanz im Körper zusammenhängt, wollen wir dahingestellt sein lassen. Es ist jedenfalls eigentümlich, dass die Arsoniumbasen mit weniger grossem Molecül, denen die genannte Eigenschaft noch zukommt, den Organismus nahezu unverändert verlassen und keine Arsenwirkung haben.

Die eventuellen desinfizierenden Eigenschaften unserer Substanz, die heutzutage besonderes Interesse hervorrufen können, sollen später geprüft werden.

Zusammengefasst lauten meine Resultate: Das Triphenylmonomethylarsoniumjodid hat keine Curarewirkung.

Es wirkt bei Fröschen lähmend und schliesslich krampferregend auf das Centralnervensystem und lähmt den Herzmuskel.

Bei Kaninchen führen grosse Dosen allmählich unter dem Bilde einer subakuten Arsenvergiftung zum Tode. Das Triphenylarsin hat im wesentlichen Arsenwirkungen.

Herrn Professor *Bürgi*, auf dessen Anregung ich diese Untersuchungen unternommen habe, sowie dem Herrn Referenten Professor Dr. *Jaquet* spreche ich hiermit meinen verbindlichsten Dank aus.